



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/13, 47/24, 47/26</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/37875</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月3日 (03.09.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00755</p> <p>(22) 国際出願日 1998年2月25日 (25.02.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/43668 1997年2月27日 (27.02.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 酒井 淳(SAKAI, Atsushi)[JP/JP] 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 吉富工場内 Fukuoka, (JP) 梶田ルミ子(MASUDA, Rumiko)[JP/JP] 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 製剤研究所内 Fukuoka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB; BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: DRUG COMPOSITION</p> <p>(54)発明の名称 医薬組成物</p> <p>(57) Abstract A drug composition characterized by comprising 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof and a lecithin and containing a saccharide according to need. The composition is applicable to a liquid drug and is useful for the inhibition of a rejection reaction in organ transplantation or bone marrow transplantation, the retention of the inhibition in immunotherapy, or the treatment of autoimmune diseases.</p>		

(57) 要約

本発明は、2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびレシチン類、必要に応じてさらに糖類を含むことを特徴とする液剤として処方し得る、臓器または骨髄移植に対する拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に有用な医薬組成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GE	ジョージア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TR	トルコ
BG	ブルガリア	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	DE	ドイツ	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UY	ウルグエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ベトナム
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	WZ	ジンバブエ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	KR	韓国	PL	ポーランド		
CN	中国	KZ	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CO	コロンビア	LA	ラオス	RO	ルーマニア		
CR	クリネ	LC	セント・ルシア	RU	ロシア		
CY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LS	レソト	SI	スロベニア		
EE	エストニア			SK	スロバキア		
ES	スペイン			SL	シエラレオネ		

## 明細書

## 医薬組成物

## 技術分野

本発明は、活性成分として2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬組成物およびキット用組成物に関する。さらに詳しくは、臓器（腎臓、肝臓、心臓、小腸等）または骨髄移植時の拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に適した、2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にレシチン類を配合したことを特徴とする液剤として処方しうる医薬組成物に関する。

## 背景技術

2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、たとえば、国際公開WO 94/08943号公報により臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病等の様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用であることが知られ、該化合物を注射剤として調製することが記載されており、そのための溶解剤としてポリエチレングリコールおよびエタノールを用いることが開示されている。しかしながら、ポリエチレングリコールは局所刺激性や溶血性等の好ましくない作用を有するため、その使用には問題がある。また、エタノールも局所刺激性のため、注射剤の処方には適さない。

上記化合物、とくに2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩（以下、本明細書を通して本化合物ともいう）を蒸留水に溶解した液剤の場合、その液剤は溶血性や局

所刺激性を有するという問題点があった。また、注射剤や点眼剤等の液剤に通常使用される添加剤として、塩化ナトリウム等の等張化剤を配合した本化合物の液剤においても、溶血性や局所刺激性を軽減することはできず、満足のいくものではなかった。

特公昭50-48485号公報には、レシチン、特に卵黄レシチンが溶血性を示さないことが開示されている。しかしながら、該公報には活性成分化合物の溶血性を軽減することについては記載されていない。さらに、特開平6-340525号公報には、ビタミンA類、水素添加レシチンおよび非イオン性界面活性剤を特定の割合で配合することを特徴とする、ビタミンA類の安定化および眼に対する刺激性の軽減を目的とした点眼剤が開示されている。当該公報には、活性成分であるビタミンA類に配合する非イオン性界面活性剤は眼刺激性を有するため、これを低減させるために、水素添加レシチンをビタミンA類1部に対して0.1～1部、非イオン性界面活性剤1部に対しては0.01～1部配合する旨記載されている。

#### 発明の開示

上記の状況に鑑み、本発明者等は、溶血性等の副作用や局所刺激性が少ない注射剤や点眼剤などの液剤とすることができる2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬組成物を得るべく、種々研究を重ねた結果、レシチン類を配合することにより、その目的が達成されることを知り、本発明を完成した。

すなわち、本発明は2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にレシチン類を配合することを特徴とする、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性が少ない液剤に適した医薬組

成物を提供するものである。本発明はまた、該組成物にさらに単糖類、二糖類または糖アルコールから選ばれる糖類を配合することによって、局所刺激性が一層軽減された液剤組成物が得られることも見出した。本発明の医薬組成物は、たとえば注射剤にした場合、皮膚や血管などに対する刺激性を著しく軽減することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、活性成分化合物 1 重量部に対してレシチン類を 5 重量部以上、通常 5～300 重量部配合することができ、なかでも 5～100 重量部、好ましくは 5～50 重量部、より好ましくは 5～20 重量部配合することにより、活性成分化合物の有する溶血性および局所刺激性を顕著に軽減させることができる。

本発明の医薬組成物は、活性成分として 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有し、これにレシチン類、所望により、さらに糖類を配合される。

本発明の医薬組成物における活性成分である 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、国際公開 WO 94/08943 号公報に記載された方法によって製造される。好ましい化合物は、2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩である。その他の酸付加塩としては、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩の配合量は、組成物の全重量に対して 0.01～20 重量%、特に 0.1～10 重量%が好

ましい。

本発明で使用するレシチン類としては、卵黄レシチン、大豆レシチンなどのレシチンまたは水添レシチンがあげられる。このうち、レシチンとしては、活性成分化合物の溶解量が多くなり、かつ得られる液の透明性を高くするためには、ホスファチジルコリンの含量が高く、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンが少量検出され、しかもヨウ素価の高いものの方が好ましい。たとえば、卵黄レシチンの場合には、ホスファチジルコリンを65～95%含量し、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンを少量含み、ヨウ素価が60～80程度のものがよい。なかでも、日本薬局方外医薬品規格にある精製卵黄レシチンが最適である。水添レシチンとは、水素添加によって耐酸化性が高められたレシチンを指し、具体的には水添卵黄レシチンおよび水添大豆レシチンをいう。これら水添レシチンのヨウ素価は、6以上のものが好ましい。本発明に使用されるレシチン類の配合量は、上記活性成分1重量部に対して5重量部以上、通常5～300重量部であり、なかでも5～100重量部、好ましくは5～50重量部、より好ましくは5～20重量部である。

本発明で使用する糖類としては、単糖類、二糖類または糖アルコールから選ばれ、具体的にはブドウ糖、果糖、D-マルトース、乳糖、白糖（ショ糖）、D-マンニトール、D-キシリトール、D-ソルビトールが挙げられ、これらは1種または2種以上で配合することができる。これら糖類の配合量は、2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩1重量部に対して1～100重量部、特に5～80重量部が好ましい。

本発明の医薬組成物の製剤形態は、液剤であって、具体的には注射剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、点滴用剤、経口投与用液剤、吸入剤用液剤、口

ーション用液剤等であり、好ましくは、注射剤（静脈用、皮下用、筋肉内用等）、点眼剤、点滴用剤である。とりわけ、注射剤（静脈用、皮下用、筋肉内用等）、点滴用剤が好ましい。これらの製剤形態は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

本発明の医薬組成物は液剤製剤完成品として市販に供することもできるし、活性成分等含有粉末または凍結乾燥品と溶解剤とのキットとして市販に供することもできる。たとえば、活性成分の2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩（特に塩酸塩）を精製水に溶解して得た溶液を無菌濾過後、バイアル瓶に充填し、次いで真空凍結乾燥して凍結乾燥品とする。一方、溶解液として本発明にて用いるレシチン類および必要に応じて糖類を蒸留水に溶解した水溶液を調製する。前記凍結乾燥品は当該溶解液にて用時溶解するとよい。これら溶解液は、2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩に対し、5倍量から2000倍量（重量部）用いる。ここで、蒸留水とは、注射剤の場合、注射用蒸留水が好ましい。前記凍結乾燥品は通常バイアル瓶に充填され、窒素置換後、ゴム栓にて封栓し、アルミシールを施すことによって、室温でそのまま長期間保存が可能となる。なお、レシチン類および必要に応じてさらに添加される糖類は、上記のように溶解液に配合する代りに、活性成分の2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩と一緒に凍結乾燥品に含有させておくこともできる。レシチン類の配合量は、上記活性成分1重量部に対して、5重量部以上、通常5～300重量部配合することができ、なかでも5～100重量

部、好ましくは5～50重量部、より好ましくは5～20重量部である。また、必要に応じてさらに添加される糖類は上記活性成分1重量部に対して1～100重量部、特に5～80重量部が好ましい。

本発明の医薬組成物中には、上記成分の他に、たとえば溶剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤、芳香剤および着色剤等も適宜配合することもできる。これら添加剤は、本発明の組成物を製剤化する際に配合することもでき、上記キット製剤において用時溶解するための溶解液に添加しておくこともできる。

本発明の医薬組成物は、液剤として、特に、臓器または骨髄移植後の拒絶反応の抑制やその維持免疫療法、ベーチェット病またはぶどう膜炎等の眼疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療等に使用し得る。さらに詳細には、本発明の組成物は、従来経口製剤で行われていた各種適応症（臓器または骨髄移植における免疫抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等）の予防または治療に用いることができる。

すなわち、本発明組成物は、液剤として器官または組織の移植（たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、膵島細胞等の移植、異種移植を含む）に対する抵抗または拒絶反応、骨髄移植による移植片対宿主（G v H）疾患、自己免疫性疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原体微生物による感染症の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、な



らびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。本発明組成物は、より特定のには脱毛を予防し、毛芽を形成し、および／または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに使用できる。

本発明の組成物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺繊維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明組成物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。

本発明組成物は、また、粘膜もしくは血管の炎症（たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub>媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎、壊死性全腸炎）、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも使用できる。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根障害から選択される神経

病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純粹赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺繊維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ペグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒症症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。

本発明組成物は腸の炎症／アレルギー、たとえばC o e l i a c病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。

本発明の医薬組成物における活性成分である2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明組成物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。

本発明組成物はまた、抗菌剤用組成物としても使用でき、したがって病

原体微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明組成物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、Wegener肉芽腫、活動性慢性肝炎、Evans症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

本発明の組成物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、ブレキナールナトリウム、シクロスポリン、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、ラパマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイドおよびOKT-3から選択される。

本発明の組成物は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等により異なり得るが、本化合物を0.00001～20重量%、好ましくは0.0001～10重量%含むものを、1日に1回または数回（例えば、2回～5回）に分けて投与または塗布することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下実施例、比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

以下の実施例および比較例において、特に記載のない限り、割合はすべ

て重量に基づく。なお、本化合物とは、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩を意味することは上記した通りである。

#### 実施例 1

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.03%
精製卵黄レシチン	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 2

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
水添卵黄レシチン	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 3

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
精製卵黄レシチン	1.0%

上記組成物を注射用蒸留水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。）にて溶解させ、無菌濾過後、全量10mlをバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。

#### 実施例 4

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0. 1 %
水添大豆レシチン	1. 0 %

上記組成物を注射用蒸留水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る）にて溶解させ、無菌濾過後、全量 10 m l をバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。

#### 実施例 5

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0. 1 %
精製卵黄レシチン	2. 0 %
塩化ナトリウム	0. 9 %

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 m l の注射剤とする。  
必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 6

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0. 01 %
精製卵黄レシチン	0. 05 %
D－マンニトール	5. 0 %

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 m l の注射剤とする。  
必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 7

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0. 01 %
精製卵黄レシチン	0. 5 %
D－マンニトール	5. 0 %

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。  
必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 8

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
精製卵黄レシチン	0.6%
白糖	10.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、無菌濾過後、全量 2 ml をバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 9

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
精製卵黄レシチン	0.6%
D-マルトース	10.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、無菌濾過後、全量 10 ml をバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 10

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.01%
精製卵黄レシチン	1.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。  
必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例 11

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
精製卵黄レシチン	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

#### 実施例12

実施例1～11に記載の組成を滅菌精製水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る）にて溶解させ、全量10mlの点眼剤とする。

#### 比較例1

本化合物	0.1%
------	------

本化合物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

#### 比較例2

本化合物	0.1%
塩化ナトリウム	0.9%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

#### 比較例3

本化合物	0.03%
マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

#### 比較例4

本化合物	0.01%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

#### 比較例5

本化合物	0. 1 %
マンニトール	5. 0 %

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。

#### 実験例 1

被検液 1. 0 ml を 37℃ で 2 分間保持した後、ヒトのヘパリン (10 U/ml) 加血液 0. 1 ml を加え混和した。30 分間恒温保持した後水冷し、3000rpm で 5 分間遠心分離した。上清を生理食塩液で希釈し、イングロット (Inglot) らの方法 (Biochem. Pharmacol., 第 17 巻、269 頁、1968 年) により 540nm で吸光度を測定し、溶血率を算出した。対照として注射用蒸留水を用いた。溶血率を算出した結果、実施例 1～10 の製剤は有意に溶血性が低減されたことが判った。これに対し、比較例 1～4 の製剤は溶血性を示した。

#### 実験例 2

実施例 1 および 11 の製剤および比較例 3 および 5 の製剤について、5 週齢の LEW ラットに 5 日間反復静脈内投与し、尾の腫脹率 { (薬物投与群の尾の直径 - コントロールの尾の直径) ÷ コントロールの尾の直径 × 100 } を指標とし局所刺激性の有無を確認した。その結果、実施例 1 および 11 の製剤では該尾の腫脹率はそれぞれ 0. 5 %、0. 7 % となり、局所刺激性が顕著に低減されていることが判った。これに対し、比較例 3 および 5 の製剤は該腫脹率がそれぞれ 15. 6 %、20. 5 % となり局所刺激性を示した。

#### 実験例 3

眼に対する刺激性の評価は、厚生省科学研究報告 (昭和 45 年) における点眼用保存剤眼粘膜刺激性試験短期試験方法に準じて行うことができる。

産業上の利用可能性



2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にレシチン類、さらに必要に応じて糖類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ない2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供される。

## 請求の範囲

1. 活性成分として2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびレシチン類からなる医薬組成物。
2. レシチン類がレシチンまたは水添レシチンである請求の範囲1に記載の医薬組成物。
3. レシチン類が活性成分1重量部当り5~300重量部含有される請求の範囲1に記載の医薬組成物。
4. 糖類をさらに含有してなる請求の範囲1に記載の医薬組成物。
5. 糖類が単糖類、二糖類または糖アルコールから選ばれる1種または2種以上である請求の範囲4に記載の医薬組成物。
6. 糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖または白糖から選ばれる1種または2種以上である請求の範囲4または5に記載の医薬組成物。
7. 活性成分が2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩である請求の範囲1に記載の医薬組成物。
8. 凍結乾燥品の2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩と、レシチン類を含有する水溶液からなる溶解液とからなるキット用組成物。
9. 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩およびレシチン類を含有する凍結乾燥品と、蒸留水からなる溶解液とからなるキット用

組成物。

10. レシチン類が活性成分1重量部当り5～300重量部含有される請求の範囲8または9に記載の医薬組成物。

11. 糖類が凍結乾燥品もしくは溶解液のいずれか、または両方にさらに配合されている請求の範囲8または9に記載の組成物。

12. 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールの医薬上許容しうる塩が塩酸塩である請求の範囲8または9に記載のキット組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00755

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/13, A61K47/24, A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/13, A61K47/24, A61K47/26, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 96/06068, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), February 29, 1996 (29. 02. 96), Full text & EP, 778263, A1	1-12
Y	WO, 94/08943, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), April 28, 1994 (28. 04. 94), Full text & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A	1-12
Y	JP, 4-173736, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), June 22, 1992 (22. 06. 92), Full text (Family: none)	1-12
Y	JP, 61-172814, A (SS Pharmaceutical Co., Ltd.), August 4, 1986 (04. 08. 86), Full text (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
May 8, 1998 (08. 05. 98)Date of mailing of the international search report  
May 19, 1998 (19. 05. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00755

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP, 812588, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), December 17, 1997 (17. 12. 97), Particularly page 4, column 5 (left column), lines 9 to 13, column 6 (right column), lines 33 to 36 & WO, 97/24112, A1	1-12
A	Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 103:4270, IVANOVA, N. N., "Effect of aqueous phospholipid dispersions on immunological and nonspecific hemolysis of erythrocytes.", abstract, Biol. Membr., (Russian) 1985	1-12
P, A	WO, 98/03162, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), January 29, 1998 (29. 01. 98) (Family: none)	1-12
E, A	JP, 10-67665, A (Tokoku Seiyaku K.K.), March 10, 1998 (10. 03. 98) (Family: none)	1-12

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/00755

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/13, A61K47/24, A61K47/26

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/13, A61K47/24, A61K47/26, A61K31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 96/06068, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 2月. 1996 (29. 02. 96) 公報全文, & EP, 778263, A1	1-12
Y	WO, 94/08943, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94) 公報全文, & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A	1-12
Y	J P, 4-173736, A (日本新薬株式会社) 22. 6月. 1992 (22. 06. 92)、公報全文 (ファミリーなし)	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 05. 98

国際調査報告の発送日

19.05.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 61-172814, A (エスエス製薬株式会社) 4. 8月. 1986 (04. 08. 86)、公報全文 (ファミリーなし)	1-12
P, X	EP, 812588, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 17. 12月. 1997 (17. 12. 97) 特に、第4頁第5欄 (左欄) 第9~13行目、及び、同頁第6欄 (右欄) 第33~36行目 & WO, 97/24112, A1	1-12
A	Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.103:4270, IVANOVA, N. N., 'Effect of aqueous phospholipid dispersions on immunological and nonspecific hemolysis of erythrocytes.', abstract, Biol. Membr., (Russian) 1985	1-12
P, A	WO, 98/03162, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) (ファミリーなし)	1-12
E, A	J P, 10-67665, A (東國製薬株式会社) 10. 3月. 1998 (10. 03. 98) (ファミリーなし)	1-12